

16-去氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术

技术领域

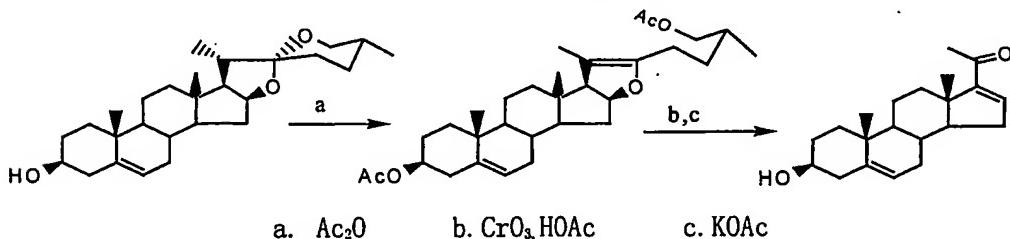
本发明涉及一种降解甾体皂甙元成为 16-去氢孕烯醇酮及其同类产品的方法。

背景技术

16-去氢孕烯醇酮（ 3β -羟基-孕甾-5(6), 16(17)-二烯-20-酮）是商品 16-去氢孕烯酮醇乙酸酯（工业部门称为“双烯”的水解产物。其同类物有： 3β -羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮、 3β -羟基- 5β -孕甾-16(17)-烯-20-酮、 3β , 12β -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮、 3β , 12α -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮、 3β -羟基- 5α -孕甾-12, 20-二酮等。

16-去氢孕烯醇酮乙酸酯和 3β -羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮乙酸酯是甾体激素药物的重要中间体。前者在我国的生产量在千吨以上，后者我国的生产能力在数百吨。

目前生产 16-去氢孕烯醇酮乙酸酯和 3β -羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮乙酸酯技术的基础仍为美国化学家 Marker 在上世纪四十年代发明的甾体皂甙元降解方法 (Marker: *J. Am. Chem. Soc.* 1940, 62 3350; 1941, 63 774; 1947, 69 2167)。即在乙酸酐和乙酸中，加压，高温(200°C 以上)裂解甾体皂甙元成为相应的假甾体皂甙元，再经铬酐氧化和消除反应给出相应的 16-脱氢孕烯酮醇。三步总得率大约为 60%。以薯蓣皂甙元为例，反应式如下：

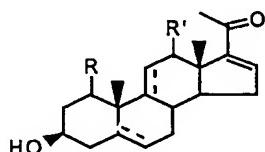


此降解方法虽然经不断改进 (Micovic I. V. *Synthesis*, 1990, 591)，但仍旧未能改变其缺点。即，未能革除降解过程的铬酐氧化反应，也就是说：甾体皂甙元降解过程中的环境污染问题仍未能解决。为此，田伟生等从 1991 年以来展开了对甾体皂甙元资源合理利用的研究。

本发明是田伟生等人之前发明专利(田伟生等:中国专利,专利号:96116304.6;中国专利,申请号:00127974.2;中国专利,申请号:01113196.9等)的延续。

发明概要

本发明设计以甾体皂甙元为起始原料,经裂解所得假甾甾体皂甙元不经纯化处理,在有机溶剂中,在有或无金属催化剂存在下,用双氧水代替铬酐氧化用现有技术裂解所获得的假甾体皂甙元,再经消除和水解反应直接给出16-去氢孕烯酮醇及其同类物和4R(或S)-甲基- δ -戊内酯。所述甾体皂甙元包括:薯蓣皂甙元,剑麻皂甙元,知母皂甙元,蕃麻皂甙元等天然的皂甙元和由天然皂甙元修饰而形成的类似物;所述16-去氢孕烯酮醇及其类似物结构下式所示:

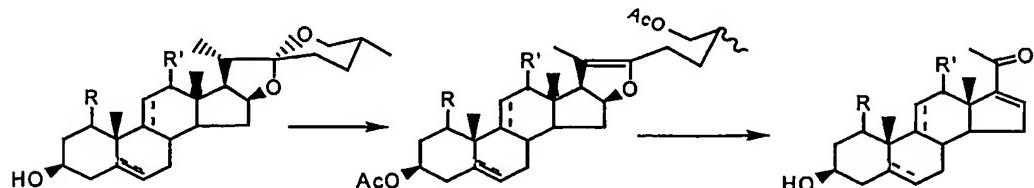


发明内容

本发明的目的是提供一种降解甾体皂甙元成为16-去氢孕烯醇酮及其同类产品的办法。

本发明设计以甾体皂甙元为起始原料,经裂解所得假甾甾体皂甙元不经纯化处理,直接采用金属催化的双氧水氧化、消除和水解反应给出16-去氢孕烯酮醇及其同类物。4R(或S)-甲基- δ -戊内酯是此发明方法的另一产品。

本发明方法是在有机溶剂中,在有或无金属催化剂存在下,用双氧水代替铬酐氧化用现有技术裂解所获得的假甾体皂甙元,再经消除和水解反应直接给出16-去氢孕烯酮醇及其同类物和4R(或S)-甲基- δ -戊内酯。如:



该方法具体操作步骤如下:

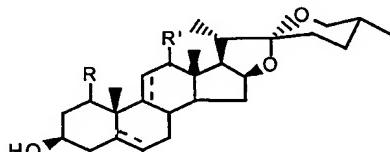
首先参照现生产方法高压裂解甾体皂甙元成为假甾体皂甙元。然后进行假甾体皂甙元的氧化、消除和水解反应即得 16-去氢孕烯酮醇及其同类物和 4R (或 S) - 甲基- δ -戊内酯。

本发明方法不同于发明人的前一发明专利（田伟生等：CN：01113196.9），即裂解甾体皂甙元所得假甾体皂甙元不需纯化，直接进行下一步的堆“一锅煮”的氧化、消除和水解反应。前前一发明专利中所述反应产物是 16-去氢孕烯酮醇乙酸酯，本发明方法直接给出 16-脱氢孕烯酮醇。

裂解所获假甾体皂甙元粗品未经纯化溶解在有机溶剂中，加入双氧水、金属催化剂和酸，假甾体皂甙元、双氧水、金属催化剂和酸的摩尔比为 1:1.0—4.0 :0.001—1 :0—1，推荐为 1:1.5—2.5 :0.005—0.02: 0。反应在 0—80°C 进行，反应时间 10 分钟—24 小时。色谱跟踪反应至原料反应完全。加碱继续回流 0.5—2 小时使未消除水解反应未完全的 16-酯基-20-酮全部转化成为 16-去氢孕烯酮醇或其同类物和 4R (或 S) - 甲基-5-羟基-戊酸盐。减压除去部分有机溶剂，加水析出 16-去氢孕烯酮醇或其同类物。水层酸化，用有机溶剂提取获得 4R (或 S) - 甲基- δ -戊内酯。

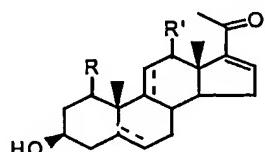
所述甾体皂甙元包括：薯蓣皂甙元，剑麻皂甙元，知母皂甙元，蕃麻皂甙元等天然的皂甙元和由天然皂甙元修饰而形成的类似物；

所述甾体皂甙元结构如下式所示：



式中 R 或 R' = H 或 OH; C-5(6) 或 C-9(11) = C-C 或 C=C; C-25R 或 C-25S;
当 C-5(6) = C-C 时，C-5 = 5 α -H 或 5 β -H。

所述 16-去氢孕烯酮醇及其类似物结构下式所示：



式中 R 或 R' = H 或 OH; C-5(6) 或 C-9(11) = C-C 或 C=C; C-25R 或 C-25S; 当 C-5(6) = C-C 时, C-5 = 5 α -H 或 5 β -H。

所述金属催化剂包括：钨酸酐、钨酸盐、钒酸，钒酸盐，乙酰丙酮钒，钼酸酐、钼酸盐、磷钼酸盐、杂多酸、杂多酸盐等。

所述的酸包括：乙酸、甲酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、邻苯二甲酸、间苯二甲酸等羧酸；苯磺酸、对甲基苯磺酸等磺酸；硫酸、磷酸、亚磷酸等无机酸。

所述极性溶剂包括：二卤甲烷、三卤甲烷、二氯乙烷、丁醇、叔丁醇、二甲亚砜、N, N—二甲基甲酰胺、丙酮、环己酮、乙酸乙酯、乙酸等质子或非质子有机溶剂；

碱包括氢氧化钠，氢氧化钾，氢氧化锂，碳酸钠，碳酸钾，碳酸锂，碳酸铯，碳酸氢钠，碳酸氢钾等在内的金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。

本发明技术已经在百克以上规模进行了反复验证，此技术从根本上提高了甾体皂甙元的利用度，消除了原生产技术存在的金属铬化合物的环境污染问题，而且提高产品收率，更加适合生产需要。

具体实施方式

通过下述实施例将有助于理解本发明，但并不限制本发明的内容。

实施例 1

氧化降解知母皂甙元成为 3 β -羟基-5 β -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4S—甲基- δ -戊内酯：

10 克知母皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，加入 3.3 毫克 Na₂WO₄ · 2H₂O (0.01mmol)，5 毫升双氧水 (30%H₂O₂)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。减压蒸除乙酸得氧化降解粗产物，溶解在 50 毫升乙醇中，加 5% 氢氧化锂回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 6.3 克 3 β -羟基-5 β -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 84%。m.p. 186-8°C，氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl₃) δ : 6.61 (dd, J=1.3Hz, 1H, 16-H), 3.5 (m, 1H, 3-H), 2.26 (s, 3H, CH₃CO-, 21-H), 0.84 (s, 3H, 18-H), 0.88 (s, 3H, 19-H) ppm. 质谱 (m/z, %): 316 (M⁺), 301 (M⁺-CH₃), 283 (M⁺-CH₃-H₂O), 159, 145, 115, 105, 91, 43. 水层酸化后提取得 2.1 克 4S—甲基- δ -戊内酯，收率 80%。[α]²⁰, - 13°

(c 0.8, CHCl₃), 红外光谱 (ν) : 2950, 1730, 1340, 1210, 1190, 1040cm⁻¹。氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl₃) δ : 0.96 (d, 3H, J=6.6Hz), 1.88–2.06 (m, 2H), 1.43–1.56 (m, 1H), 3.83–3.90 (m, 1H), 4.23–4.29 (m, 1H) 质谱 (m/z, %) : 115 (M⁺+1), 114 (M⁺), 109, 56, 42。

实施例 2

氧化降解知母皂甙元成为 3β-羟基-5β-孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4S-甲基-δ-戊内酯：

100 克知母皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，所得假母皂甙元溶解在 500 毫升丁醇，加 23 毫克 WO₃(0.1mmol)，10 克间苯二甲酸，50 毫升双氧水 (30%H₂O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 66 克 3β-羟基-5β-孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 88%。水层酸化后提取得 22 克 4S-甲基-δ-戊内酯，收率 84%。波谱数据同实施例 1。

实施例 3

氧化降解知母皂甙元成为 3β-羟基-5β-孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4S-甲基-δ-戊内酯：

100 克知母皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，所得假母皂甙元溶解在 500 毫升丁醇，加 23 毫克 WO₃(0.1mmol)，1 克对甲基苯磺酸，50 毫升双氧水 (30%H₂O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 60 克 3β-羟基-5β-孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 80%。水层酸化后提取得 22 克 4S-甲基-δ-戊内酯，收率 84%。波谱数据同实施例 1。

实施例 4

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16-去氢孕烯酮醇和 4R-甲基-δ-戊内酯：

100 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，加入 20 毫克 (NH₄)₂MoO₄(0.1mmol)，5 克苯甲酸，50 毫升双氧水 (30%H₂O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。减压蒸除乙酸得氧化降解粗产物，溶解在 500 毫升环己酮中，加 5% 氢氧化铯乙醇中回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 64 克 16-去氢孕烯酮

醇。收率 84%。m. p. 168—70°C 氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl₃) δ: 6.72 (dd, J=1.3Hz, 1H, 16-H), 5.38 (d, J=4Hz, 1H, 6-H), 2.26 (s, 3H, CH₃CO-, 21-H), 0.85 (s, 3H, 18-H), 0.88 (s, 3H, 19-H) ppm. 质谱 (m/z, %): 314 (M⁺), 299 (M⁺-CH₃), 281 (M⁺-CH₃-H₂O), 253, 239, 229, 203, 159, 145, 115, 105, 91, 43. 水层酸化后提取得 22 克 4R—甲基—δ—戊内酯，收率 80%。B. p. 83—89°C/15mmHg, [α]_D²⁰ + 13.6° (c 0.9 CHCl₃)，红外光谱 (ν) : 2950, 1730, 1340, 1210, 1190, 1040cm⁻¹。氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl₃) δ : 0.96 (d, 3H, J=6.6Hz), 1.88—2.06 (m, 2H), 1.43—1.56 (m, 1H), 3.83—3.90 (m, 1H), 4.23—4.29 (m, 1H)。质谱 (m/z, %): 115 (M⁺+1), 114 (M⁺), 109, 56, 42。

实施例 5

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16—去氢孕烯酮醇和 4R—甲基—δ—戊内酯：

100 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，所得假薯蓣皂甙元粗品溶解在加入 500 毫升，182 毫克 (NH₄)₃[P(Mo₁₂O₄₀)]·6H₂O (杂多酸，磷钼酸铵，0.1mmol)，50 毫升双氧水 (30%H₂O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸氢钠继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 72 克 16—去氢孕烯酮醇。收率 95%。水层酸化后提取得 24 克 4R—甲基—δ—戊内酯，收率 88%。波谱数据同实施例 4。

实施例 6

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16—去氢孕烯酮醇和 4R—甲基—δ—戊内酯：

100 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，所得假薯蓣皂甙元粗品溶解在加入 500 毫升，3.48 克乙酰丙酮钒，50 毫升双氧水 (30%H₂O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸氢钠继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 71 克 16—去氢孕烯酮醇。收率 93%。水层酸化后提取得 24 克 4R—甲基—δ—戊内酯，收率 88%。波谱数据同实施例 4。

实施例 7

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16—脱氢孕烯酮醇和 4R—甲基—δ—戊内酯：

10 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，加入 50 毫升二氯甲烷，18 毫克 (NH₄)₃[P(Mo₁₂O₄₀)]·6H₂O (杂多酸，磷钼

酸铵, 0.1mmol), 5 毫升双氧水 (30%H₂O), 搅拌反应 2 小时。加碳酸钾继续反应 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 72 克 16-去氢孕烯酮醇。收率 95%。水层酸化后提取得 24 克 4R-甲基-δ-戊内酯, 收率 88%。波谱数据同实施例 4。

实施例 8

氧化降解薯蓣皂甙元成为 16-去氢孕烯酮醇和 4R-甲基-δ-戊内酯:

100 克薯蓣皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 加入 500 毫升叔丁醇, 23mg WO₃, 2 毫升磷酸, 50 毫升双氧水 (30%H₂O), 在油浴中回流搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 70 克 16-去氢孕烯酮醇。收率 92%。水层酸化后提取得 23 克 4R-甲基-δ-丁内酯, 收率 84%。波谱数据同实施例 4。

实施例 9

氧化降解剑麻皂甙元成为 3β-羟基-5α-孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4R-甲基-δ-戊内酯:

100 克剑麻皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 加入 500 毫升丁醇, 200 毫克 Na₃[P(W₁₂O₄₀)], 50 毫升双氧水 (30%H₂O), 在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钠继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 70 克 3β-羟基-5α-孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 92%。m. p. 207-9°C, [α]²⁰_D + 51° (c 0.9 CHCl₃), 氢核磁共振谱 (300MHz, CDCl₃) δ: 6.59 (dd, J=1.3Hz, 1H, 16-H), 3.45 (m, 1H, 3-H), 2.26 (s, 3H, CH₃CO-, 21-H), 0.83 (s, 3H, 18-H), 0.89 (s, 3H, 19-H) ppm. 质谱 (m/z, %): 316 (M⁺), 301 (M⁺-CH₃), 283 (M⁺-CH₃-H₂O), 159, 145, 115, 105, 91, 43. 水层酸化后提取得 21 克 4R-甲基-δ-戊内酯, 收率 80%。数据同实施例 4。

实施例 10

氧化降解剑麻皂甙元成为 3β-羟基-5α-孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4R-甲基-δ-戊内酯:

10 克剑麻皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中, 在压力釜中反应 1 小时, 减压除去溶剂, 加入 50 毫升二甲基甲酰胺, 48mg Na₂MoO₄ · 2H₂O (0.2mmol), 0.1 毫升硫酸, 5 毫升双氧水 (30%H₂O), 在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时, 浓缩, 加水, 过滤获得 6.8 克 3β-羟基-5α-孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率

90%。波谱数据同实施例 9。水层酸化后提取得 23 克 4R—甲基—δ—戊内酯，收率 84%。波谱数据同实施例 4。

实施例 11

氧化降解剑麻皂甙元成为 3β -羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4R—甲基—δ—戊内酯：

100 克剑麻皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，加入 186mg $H_7[(PMo_2O_7)_n] \cdot xH_2O$ (0.1mmol)，50 毫升双氧水 (30% H_2O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。减压蒸除乙酸得氧化降解粗产物，在 500 毫升 5%氢氧化钾乙醇中回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 3β -羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮 65 克。收率 86%。波谱数据同实施例 9。水层酸化后提取得 22 克 4R—甲基—δ—戊内酯，收率 81%。波谱数据同实施例 4。

实施例 12

氧化降解洛柯皂甙元成为 3β , 12β -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4S—甲基—δ—戊内酯：

100 克洛柯皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，加入 500 毫升丁醇，30 毫克 V_2O_5 (0.2mmol)，1 毫升亚磷酸，50 毫升双氧水 (30% H_2O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 70 克 3β , 12β -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 91%。
m. p. 203–205°C, $[\alpha]_D^{25} = +2.0$ ($c=1.00$), 红外光谱 (ν) : 1645, 1580 cm^{-1} , 氢核磁共振谱 (300MHz, $CDCl_3$) δ : 6.90 (m, 1H, 16-H), 2.37 (s, 3H, CH_3CO- , 21-H), 0.87 (s, 3H, 18-H), 0.82 (s, 3 H, 19-H)。水层酸化后提取得 23 克 4R—甲基—δ—戊内酯，收率 84%。波谱数据同实施例 4。

实施例 13

氧化降解洛柯皂甙元成为 3β , 12β -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4S—甲基—δ—戊内酯：

100 克洛柯皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，加入 500 毫升丁醇，30 毫克 MoO_3 ，1 毫升亚磷酸，50 毫升双氧水 (30% H_2O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 3 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时，浓缩，加

水，过滤获得 70 克 $3\beta, 12\beta$ -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 91%。水层酸化后提取得 23 克 4R-甲基- δ -戊内酯，收率 84%。波谱数据同实施例 4。

实施例 14

氧化降解洛柯皂甙元成为 $3\beta, 12\beta$ -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4S-甲基- δ -戊内酯：

100 克洛柯皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，加入 500 毫升丁醇，30 毫克 W_0_3 (0.2mmol)，1 毫升亚磷酸，50 毫升双氧水(30%H₂O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加氢氧化钾继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 71 克 $3\beta, 12\beta$ -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 92%。水层酸化后提取得 23 克 4R-甲基- δ -戊内酯，收率 84%。波谱数据同实施例 4。

实施例 15

氧化降解洛柯皂甙元成为 $3\beta, 12\beta$ -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4R-甲基- δ -戊内酯：

10 克溶解洛柯皂甙元在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，加入 50 毫升二甲亚砜，24 毫克 $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$ (0.1mmol)，1 毫升磷酸，5 毫升双氧水(30%H₂O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸锂继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 7.2 克 $3\beta, 12\beta$ -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 94%。波谱数据同实施例 12。水层酸化后提取得 24 克 4R-甲基- δ -戊内酯，收率 88%。波谱数据同实施例 4。

实施例 16

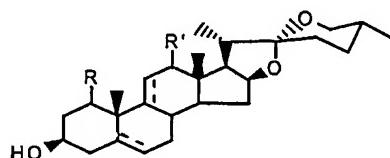
氧化降解洛柯皂甙元成为 $3\beta, 12\beta$ -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮和 4R-甲基- δ -戊内酯：

10 克洛柯皂甙元溶解在乙酸和乙酸酐中，在压力釜中反应 1 小时，减压除去溶剂，加入 50 毫升二甲亚砜，24 毫克 $Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$ (0.1mmol)，1 克丁酸，5 毫升双氧水(30%H₂O)，在 80°C 油浴中搅拌反应 2 小时。加碳酸锂继续回流 2 小时，浓缩，加水，过滤获得 7.2 克 $3\beta, 12\beta$ -二羟基- 5α -孕甾-16(17)-烯-20-酮。收率 94%。波谱数据同实施例 12。水层酸化后提取得 24 克 3R-甲基- δ -戊内酯，收率 88%。波谱数据同实施例 4。

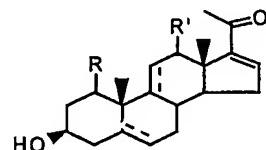
权利要求

1, 一种 16-去氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术，其特征是在有机溶剂中和 0—80°C 下，裂解甾体皂甙元所得不经纯化或纯化的假甾体皂甙元在金属催化剂和酸存在下与双氧水反应 30 分钟—24 小时，假甾体皂甙元、双氧水、金属催化剂和酸的摩尔比依次为 1:1.0—4.0 :0.001—1 :0—1，产物未经分离(二氯甲烷等氯代溶剂除外)加碱回流 0.5—2 小时获得 16-去氢孕烯酮醇或其同类物和 3R (或 S) —甲基—4—羟基—戊酸盐，

所述甾体皂甙元结构如下结构式如下所示：



所述 16-去氢孕烯酮醇及其类似物结构式如下所示：



上述二结构式中 R 或 R' = H 或 OH; C-5(6)或 C-9(11) = C-C 或 C=C; C-25R 或 C-25S; 当 C-5(6) = C-C 时, C-5 = 5 α -H 或 5 β -H,

所述金属催化剂是钨酸酐、钨酸盐、钒酸、钒酸盐, 乙酰丙酮钒, 钼酸酐、钼酸盐、磷钼酸盐、杂多酸或杂多酸盐；

所述的酸是包括乙酸、甲酸、丙酸、丁酸、苯甲酸、邻苯二甲酸或间苯二甲酸、苯磺酸或对甲基苯磺酸在内的有机酸以及包括在内的磺酸以及包括硫酸、磷酸、亚磷酸在内的无机酸；

所述的极性溶剂是包括二卤甲烷、三卤甲烷、二氯乙烷、乙酸、丁醇、叔丁醇、二甲亚砜、N, N—二甲基甲酰胺、丙酮、丁酮、乙腈、乙酸乙酯或乙酸在内的质子或非质子有机溶剂；

所述的碱是包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化铯、碳酸钠、碳酸

钾、碳酸锂、碳酸铯、碳酸氢钠或碳酸氢钾在一价金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。

2，如一种 16-去氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术，其特征是所述甾体皂甙元是薯蓣皂甙元、剑麻皂甙元、知母皂甙元或蕃麻皂甙元。

3，如一种 16-去氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术，其特征是所述的假甾体皂甙元、双氧水、金属催化剂和酸的摩尔比依次为 1:1.5-2.5 :0.005-0.02:0.

4，如一种 16-去氢孕烯醇酮及其同类物的洁净生产技术，其特征是所述的产物加水析出 16-去氢孕烯酮醇或其同类物、水层酸化，用有机溶剂提取获得 4R(或 S) - 甲基-δ-戊内酯。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.